

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. 52107

Del 23.11.2022

Oggetto: Raccomandazioni sulla terapia mirata delle infezioni resistenti

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva
delle Aziende Sanitarie

Agli Ordini Provinciali dei Medici

Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

All'AIOP

e p.c. Al Servizio 8 DASOE
LORO SEDI

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato sul proprio sito istituzionale due documenti, rivolti ai Medici Ospedalieri (*"Terapia mirata delle infezioni causate da batteri Gram negativi resistenti a multipli antibiotici nei pazienti ospedalizzati"*) e ai Medici di Medicina Generale (*"Terapia mirata delle infezioni urinarie non complicate e complicate causate da batteri Gram negativi resistenti a multipli antibiotici per la Medicina Territoriale (incluse residenze sanitarie assistenziale)"*), con raccomandazioni specifiche per le infezioni più complesse da trattare, causate dai batteri considerati "critici" dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), con opzioni terapeutiche minime o senza alcuna opzione terapeutica.

A tal proposito, è doveroso ribadire che il consumo pro-capite in Sicilia degli antibiotici è ancora elevato e superiore alla media nazionale, pertanto questa classe di medicinali è stata oggetto di appositi provvedimenti volti a migliorarne l'appropriatezza prescrittiva.

In particolare, con il D.A. n. 1477/2021, la classe *J01-antibiotici per uso sistemico* è stata inclusa tra le categorie terapeutiche oggetto di specifico monitoraggio nel triennio 2022-2024.

Le citate raccomandazioni, sviluppate con un approccio ragionato e basato sulle più recenti evidenze scientifiche, sono state elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare CTS AIFA-OPERA (Ottimizzazione della PrEscRizione Antibiotica), costituito nel 2021 per supportare l'Agencia nella promozione dell'uso ottimale degli antibiotici.

Le Raccomandazioni, che si allegano alla presente nota, indicano gli antibiotici da privilegiare - differenziati in prima, seconda scelta e alternative - e il dosaggio e la via di somministrazione più appropriati e con il più basso rischio di selezione di batteri resistenti.

L'obiettivo è quello di preservare l'efficacia sia degli antibiotici di uso convenzionale (approvati prima del 2010) sia delle molecole più recentemente immesse sul mercato e ridurre l'insorgenza delle resistenze.

Nell'esortare le SS.LL. in indirizzo a dare massima diffusione della presente nota e dei relativi allegati a tutti gli Operatori Sanitari interessati, si evidenzia che la stessa è disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute alla sezione "*Appropriatezza d'uso dei farmaci*".

Il Responsabile dell'U.O. 7.1

Dr. Alessandro Oteri



Il Responsabile del Servizio

Dr. Pasquale Cananzi



Il Dirigente Generale

Ing. Mario La Rocca



Da: "dipartimento.pianificazione.strategica@certmail.regione.sicilia.it"
<dipartimento.pianificazione.strategica@certmail.regione.sicilia.it>
A: "protocollo@pec.hsrigiglio.it" <protocollo@pec.hsrigiglio.it>, "protocollo@pec.aspag.it"
<protocollo@pec.aspag.it>, "direzionesanitaria.ospedalebuccherilaferla@legalmail.it"
<direzionesanitaria.ospedalebuccherilaferla@legalmail.it>, "protocollo@cert.policlinico.pa.it"
<protocollo@cert.policlinico.pa.it>
CC:
Data: Wed Nov 23 14:22:23 CET 2022
Oggetto: nota prot. 52107 del 23.11.2022 - RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA MIRATA DELLE INFEZIONI
RESISTENTI

-----Testo-----

Si trasmette in allegato quanto in oggetto.

Distinti saluti

Servizio 7 Farmaceutica
Assessorato Regionale Salute

RACCOMANDAZIONI AIFA PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI

Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici



PAZIENTI OSPEDALIZZATI

INDICE

INTRODUZIONE	3
Scopo del documento	4
Approccio secondo la stewardship degli antibiotici	4
Prevenzione delle infezioni e diagnostica microbiologica	5
Metodologia	5
Definizioni	5
ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE	7
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	8
Terapia delle infezioni urinarie complicate	9
Terapia delle infezioni non gravi non di origine urinaria	10
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni non gravi)	11
Terapia delle infezioni gravi	12
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni gravi)	13
Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici	13
ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI	14
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	15
Terapia delle infezioni urinarie complicate	16
Terapia delle infezioni non gravi non di origine urinaria	17
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni non gravi)	18
Terapia delle infezioni gravi	19
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni gravi)	20
PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)	22
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	23
Terapia delle infezioni urinarie complicate	23
Terapia delle infezioni non gravi non di origine urinaria	24
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni non gravi)	25
Terapia delle infezioni gravi	26
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni gravi)	27
Terapia topica	27
ACINETOBACTER BAUMANII RESISTENTE AI CARBAPENEMI	28
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	29
Terapia delle infezioni urinarie complicate	29
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni non gravi)	30
Terapia delle infezioni gravi	31
Qualità e forza delle raccomandazioni (infezioni gravi)	32
Raccomandazioni di terapia topica	32
Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici e terapia topica	32
APPENDICE	33
Abbreviazioni	34
Gruppo di lavoro AIFA-OPERA	34
Bibliografia	35
DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS	37

INTRODUZIONE

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI

INTRODUZIONE

Il problema della resistenza agli antibiotici è una delle sfide principali a livello globale sia per la Sanità pubblica che per l'ecosistema in generale. Le infezioni da batteri resistenti a multipli antibiotici (*multidrug-resistant: MDR*) sono generalmente gravate da una elevata morbilità e mortalità, in particolare negli individui fragili come i pazienti con ospedalizzazioni prolungate, immunocompromessi e nelle età estreme della vita. Secondo le stime pubblicate dal Centro Europeo per il Controllo delle Infezioni (ECDC), l'Italia è il paese europeo con l'incidenza maggiore di casi (201.584 nel 2015) e di decessi (10.762 nel 2015) associati ad infezioni causate da batteri MDR (Cassini, LID2018). Per combattere il fenomeno della resistenza agli antibiotici occorre una strategia condivisa a tutti i livelli che, secondo un approccio *One Health* ("Salute Unica"), promuova l'uso ottimale e parsimonioso degli antibiotici nel compartimento umano ed animale e nell'ambiente. L'Agenzia Italiana del Farmaco è impegnata a fornire il massimo supporto scientifico ai prescrittori, operatori sanitari, cittadini e decisori politici per diffondere la cultura dell'uso ottimale e parsimonioso degli antibiotici con il fine ultimo di ridurre le infezioni resistenti agli antibiotici e migliorare la qualità dei trattamenti nei pazienti ospedalizzati e nel territorio. Questo documento fornisce una guida pratica all'uso degli antibiotici nella terapia mirata delle infezioni sostenute da batteri Gram-negativi resistenti a multipli antibiotici nei pazienti ospedalizzati. Le raccomandazioni, sviluppate con approccio ragionato e basato sulle evidenze scientifiche per l'uso ottimale degli antibiotici, specificano la scelta della molecola (prima e seconda scelta e alternative), il dosaggio e la via di somministrazione più appropriati e con il più basso rischio di selezione di batteri resistenti (stewardship degli antibiotici).

Scopo del documento

Il presente documento ha lo scopo di fornire raccomandazioni per il **trattamento mirato** delle infezioni sostenute dai batteri Gram-negativi (GN) MDR più frequentemente isolati nel contesto italiano: **Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)**, **Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)**, **Acinetobacter baumannii** resistente ai carbapenemi (CRAB) e **Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR) Pseudomonas spp.** Le raccomandazioni, elaborate dal gruppo multidisciplinare AIFA-OPERA sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e valutate con la modalità **GRADE-Adolopment**, mirano a ridurre l'utilizzo inappropriato degli antibiotici e di conseguenza l'impatto clinico ed economico della resistenza agli antibiotici. Il documento è rivolto a **tutti i medici prescrittori** che operano nelle **strutture ospedaliere o di assistenza e riabilitazione** nell'ottica di supportare una prescrizione appropriata secondo i principi della stewardship degli antibiotici, fondamentale nel preservare l'efficacia sia degli antibiotici di uso convenzionale (approvati prima del 2010) sia delle molecole più recentemente immesse sul mercato. Il documento è specifico per la **terapia mirata** e tutte le indicazioni sono da implementarsi, con approccio multidisciplinare ed in stretta collaborazione con la Microbiologia e il gruppo di stewardship degli antibiotici locale, facendo riferimento alle **suscettibilità del microorganismo riportate nell'antibiogramma**.

Approccio secondo la stewardship degli antibiotici

Le scelte (prima, seconda ed alternative) in merito alle terapie antibiotiche da privilegiare all'interno delle raccomandazioni hanno seguito i principi essenziali della stewardship degli antibiotici quali la *de-escalation* (passaggio da una terapia antibiotica empirica a largo spettro ad una a spettro più ristretto e/o riduzione del numero degli antibiotici), lo *switch* (passaggio dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale), l'utilizzo corretto delle terapie di combinazione, l'adeguamento delle durate di terapia, la considerazione del 'costo' ecologico degli antibiotici, nonché i principi fondamentali di farmacocinetica e farmacodinamica ed il ruolo chiave di una adeguata bonifica del sito infettivo nel controllo dei fenomeni infettivi. Si sottolinea il ruolo fondamentale della valutazione clinico-epidemiologica di ciascun paziente, volta ad identificare le manifestazioni cliniche legate al processo infettivo, la possibile sorgente dell'infezione e ad **escludere che la positività del dato microbiologico possa riferirsi ad una colonizzazione**.

INTRODUZIONE

Prevenzione delle infezioni e diagnostica microbiologica

La corretta gestione delle infezioni da batteri MDR e la riduzione dell'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici nel paziente ospedalizzato, per essere efficace, non può basarsi solo sulla ottimizzazione delle terapie antibiotiche ma deve associarsi alla corretta implementazione e monitoraggio delle misure di controllo e prevenzione della diffusione delle infezioni e delle metodiche di diagnostica di laboratorio (quali l'integrazione dei test di suscettibilità alle nuove molecole, l'identificazione delle MIC puntuali qualora i *breakpoints* non siano disponibili, la ricerca di geni di resistenza e l'esecuzione di test di sinergismo per fenotipi particolarmente complessi).

Metodologia

Le raccomandazioni terapeutiche sono state sviluppate con metodologia **GRADE Adolopment** (Schünemann HJ, et al. J Clin Epidemiol 2017), ovvero tramite una ricerca sistematica di documenti di linea guida o raccomandazioni di esperti, revisioni sistematiche (gennaio 2017-dicembre 2021) e studi clinici randomizzati non inclusi già nelle raccomandazioni (gennaio 2020-dicembre 2021). Le raccomandazioni sono riportate sulla base della **qualità delle evidenze scientifiche** (bassa, moderata o alta qualità) e della **forza della raccomandazione** (debole o forte). La valutazione ha incluso anche le raccomandazioni di buona pratica clinica, se riportate dai documenti esaminati. Per ciascuna combinazione patogeno-spettro di resistenza è stata inserita una tabella con le indicazioni relative agli antibiotici da utilizzare, differenziati in **prima e seconda scelta privilegiando gli antibiotici a più basso impatto ecologico secondo la classificazione AWARE della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** (<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>). La durata della terapia è stata riportata nel caso di evidenza scientifica per eventi avversi. I dosaggi elencati nelle tabelle sono riferiti a **pazienti adulti con funzionalità renale ed epatica conservata**. Alcuni dei dosaggi suggeriti sono superiori a quanto raccomandato dalla Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la Food and Drug Administration statunitense (FDA) e si basano sul documento di raccomandazione terapeutica per le infezioni da batteri MDR sviluppato dalla Società Americana per le Malattie Infettive (Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia 2022; Version 2.0. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>). Per quanto riguarda il peso, non sono stati riportati dosaggi per il paziente obeso. Per gli aminoglicosidi si consiglia di usare l'*adjusted-body-weight* per pazienti con peso superiore al 120% del peso ideale.

Definizioni

Infezione grave. Infezione che presenta un rischio aumentato di evoluzione sfavorevole, definita come decesso o conseguenze debilitanti a breve e lungo termine, in base a tre parametri:

- ▲ **Presentazione clinica:** paziente con sepsi e shock settico secondo il Sepsis-3 (Singer M, et al. JAMA 2016);
- ▲ **Sede dell'infezione:** infezione il cui sito di partenza è associato, più frequentemente rispetto ad altri siti, ad esito sfavorevole (ad es. le infezioni polmonari rispetto alle infezioni a provenienza dalle vie urinarie come identificato nell'INCREMENT score, Palacios-Baena ZR, et al. JAC 2017) o infezione in cui non è possibile attuare una adeguata bonifica del sito dell'infezione (*source control*) quali le infezioni endoaddominali complesse o presenza di dispositivi che non possono essere rimossi);
- ▲ **Rischio di evoluzione sfavorevole:** presenza di immunodepressione severa (ad es. pazienti trapiantati, pazienti oncologici in corso di chemioterapia, pazienti neutropenici).

INTRODUZIONE

Infezione non grave. Infezione generalmente associata ad evoluzione favorevole, definita in base ai seguenti parametri:

- ▲ **Presentazione clinica:** paziente senza segni di sepsi o shock settico;
 - ▲ **Sede dell'infezione:** infezione urinaria, infezione di cute e tessuti molli, o infezione in cui viene effettuato una buona bonifica del sito dell'infezione (ad es. infezione addominale dopo un adeguato *source control*, batteriemie correlate al catetere venoso centrale (CVC) dopo rimozione del catetere);
 - ▲ **Rischio di evoluzione sfavorevole:** assenza di compromissione severa del sistema immunitario.
-
- **Antibiotici di uso consolidato (AUC):** antibiotici approvati prima del 2010 ad azione verso i batteri Gram-negativi multiresistenti: aminoglicosidi, colistina, tigeciclina e carbapenemi.
 - Il documento include la valutazione delle evidenze per: ceftolozano-tazobactam, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, aztreonam-avibactam (antibiotici beta-lattamici-inibitori delle beta-lattamasi - BL-BLIs), cefiderocol (cefalosporina siderofora) ed eravaciclina (fluorociclina).
 - **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).

**ENTEROBACTERIALES
RESISTENTI
ALLE CEFALOSPORINE
DI TERZA
GENERAZIONE**

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI**

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapia delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Nitrofurantoina*	Rilascio Modificato 100 mg PO q12h Rilascio Immediato 50-100 mg PO q6h	Solo per infezioni da <i>Escherichia coli</i>
	Fosfomicina trometamolo*	3 g PO in dose singola	
Seconda scelta <i>(1° scelta per le IVU sostenute da batteri diversi da E. coli)</i>	Cotrimossazolo	160mg/800 mg EV/PO q12h	Non prescrivere se batterio AmpC produttore o meccanismo di resistenza non noto
	Amikacina	15 mg/kg/dose EV in singola dose	
	Gentamicina	5 mg/kg/dose EV in singola dose	
	Amoxicillina-clavulanato	1 g (pari a 875 mg di amoxicillina) PO q8-12h	
	Levofloxacina	750 mg EV/PO q24h	
	Ciprofloxacina	400 mg EV q8h-q12h 500-750 mg PO q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- **PO:** per os; **EV:** per via endovenosa; *opzioni da preferire nella donna in gravidanza (sia per la terapia della batteriuria asintomatica che per le cistiti); la fosfomicina è da preferire alla nitrofurantoina, quest'ultima è infatti controindicata dalla 38^a alla 42^a settimana.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapia delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Fosfomicina EV	12-18 g EV (da dividere q8h-q12h)	In assenza di compromissione della funzionalità renale e cardiaca (terapia <i>carbapenem-sparing</i>)
	Amikacina	20 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose*	Durata massima: 7 giorni
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose*	
Seconda scelta	Levofloxacina	750 mg EV q24h	
	Ciprofloxacina	400 mg EV q8h-q12h	
	Cotrimossazolo	160mg/800 mg EV/PO q12h	
	Amoxicillina-clavulanato	2,2 g EV q8h	Non se batterio AmpC-produttore o meccanismo di resistenza non noto
	Ampicillina-sulbactam	3g EV q6h	
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Piperacillina-tazobactam	4,5 g q6h EV, infuso in 4 ore	
	Ertapenem	1 g EV q24h	
	Meropenem	1 g EV q8h	
	Cefepime	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Solo se batterio AmpC produttore

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- EV: per via endovenosa; *le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapia delle infezioni di cute e tessuti molli e delle infezioni in cui viene effettuata una buona bonifica del sito infettivo (es. infezione addominale dopo un adeguato intervento chirurgico di source control, batteriemie CVC-relate post rimozione del catetere) da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI E INFEZIONI IN CUI VIENE EFFETTUATO UN BUON SOURCE CONTROL		Dosaggio	Note
Prima scelta	Amoxicillina-clavulanato	2,2 g EV q8h	Non se batterio AmpC produttore o meccanismo di resistenza non noto
	Ampicillina-sulbactam	3g EV q6h	
Seconda scelta	Piperacillina-tazobactam	4,5 g EV q6h, infuso in 4 ore	
	Levofloxacina	750 mg EV q24h	
	Ciprofloxacina	400 mg EV q8h-q12h	
	Cefepime	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Solo se batterio AmpC produttore
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Ertapenem	1 g EV q24h	
	Meropenem	1 g EV q8h	
	Fosfomicina EV	12-18 g EV (da dividere q8h-q12h)	Solo in combinazione

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- EV: per via endovenosa.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Qualità e forza delle raccomandazioni delle infezioni non gravi causate da 3GCRE

Infezioni delle vie urinarie non complicate

- Nelle IVU non complicate da 3GCRE si consiglia di utilizzare come **prima scelta la nitrofurantoina o la fosfomicina trometamolo** (entrambi da limitare ad *E. coli*) - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*; come **seconda scelta** si possono utilizzare, in **ordine di preferenza** sulla base dell'impatto ecologico (capacità di selezionare ceppi batterici resistenti agli antibiotici) e della classificazione AWARE di OMS, i seguenti antibiotici: **cotrimossazolo, aminoglicosidi in singola somministrazione, amoxicillina-clavulanato (non in caso di AmpC produttori) o fluorochinoloni** - *buona pratica clinica*.

Infezioni delle vie urinarie complicate ed altre infezioni non gravi non a partenza dall'apparato urinario

- Nelle IVU **complicate** da 3GCRE, in assenza di segni di sepsi, si raccomanda come **prima scelta** l'utilizzo di **fosfomicina** per via endovenosa purché non vi sia compromissione della funzionalità renale o cardiaca - *raccomandazione forte, qualità delle prove alta*, o, in alternativa, si può considerare l'utilizzo di **aminoglicosidi per via endovenosa** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- Nelle IVU **complicate** da 3GCRE, in assenza di segni di sepsi, si possono considerare, come **seconda scelta**, i **fluorochinoloni** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa* o il **cotrimossazolo** - *buona pratica clinica*.
- In tutte le infezioni non gravi da 3GCRE non a partenza dall'apparato urinario, si consiglia l'utilizzo di **una strategia carbapenem-sparing** (strategia per ridurre il consumo di carbapenemi con l'obiettivo di preservare l'efficacia della molecola in un'ottica di stewardship antibiotica) con **ampicillina-sulbactam o amoxicillina-clavulanato (non in caso di batterio produttore di AmpC) o piperacillina-tazobactam** - *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata*.
- Nel caso in cui, sulla base della valutazione anamnestica e clinica del paziente, fosse indicata la terapia con un carbapenemico, ertapenem può essere utilizzato al posto di meropenem o imipenem, in modo da ridurre la pressione selettiva su *Pseudomonas aeruginosa* - *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata*.
- In tutte le infezioni non gravi da 3GCRE in cui la resistenza sia mediata da produzione di AmpC, si può considerare l'utilizzo di cefepime - *buona pratica clinica*. Non è consigliato l'utilizzo di cefepime per il trattamento di infezioni da Enterobacterales in cui la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è mediata da beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o il meccanismo non è noto - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- In tutte le infezioni non gravi da 3GCRE in cui la resistenza sia mediata da produzione di AmpC, si può considerare l'impiego di **fluorochinoloni o cotrimossazolo** - *buona pratica clinica*.
- Nelle infezioni non gravi da 3GCRE a partenza addominale, l'utilizzo di tige ciclina non è raccomandato - *raccomandazione forte, qualità delle prove bassa*.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapia di sepsi e shock settico (indipendentemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell'infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
SEPSI E SHOCK SETTICO, POLMONITI, INFEZIONI ADDOMINALI CON BONIFICA DEL SITO INFETTIVO NON OTTIMALE, INFEZIONI DEL SNC	Dosaggio	Note	
Prima scelta	Imipenem-cilastatina	500 mg EV q6h	
	Meropenem	1 g EV q8h	
Seconda scelta	Cefepime	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Solo se batterio AmpC produttore
	Fosfomicina EV	12-24 g EV q8h-q12h	Solo in combinazione
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	Nell'ottica di preservare queste molecole per altri patogeni MDR utilizzare solo se altre opzioni terapeutiche non disponibili
	Ceftolozano-tazobactam	3 g EV q8h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- EV: per via endovenosa; SNC: Sistema Nervoso Centrale; MDR: resistente a multipli antibiotici (Multi-Drug-resistant).

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Qualità e forza delle raccomandazioni delle infezioni gravi causate da 3GCRE

- Nelle infezioni gravi da 3GCRE, si raccomanda l'utilizzo di un **carbapenemico** come terapia di **prima scelta** - *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata.*
- Nelle infezioni gravi da 3GCRE, si consiglia di utilizzare **fosfomicina per via endovenosa solo come parte di un regime di combinazione o cefepime (in caso di batterio AmpC produttore)** in assenza di **alternative** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.*
- Nelle infezioni da 3GCRE a **partenza polmonare**, l'utilizzo di **tigeciclina non è raccomandato** - *raccomandazione forte, qualità delle prove bassa.*

Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici

- Nelle infezioni da 3GCRE, l'**utilizzo routinario di ceftazidime-avibactam, ceftolozano-tazobactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol non è raccomandato.** È buona pratica clinica riservare questi farmaci al trattamento di altri batteri MDR con risorse terapeutiche limitate.
- Nel paziente con infezione da 3GCRE che deve assumere una terapia prolungata e che è candidabile a **switch a terapia orale** (emodinamica stabile, *source control* effettuato e inalterato assorbimento per os), è buona pratica clinica considerare i **fluorochinoloni e il cotrimossazolo.**
- Nel paziente con infezione da 3GCRE che ha iniziato una terapia con carbapenemico, è buona pratica clinica considerare la **de-escalation a piperacillina-tazobactam, ampicillina-sulbactam o amoxicillina-clavulanato** una volta raggiunta la stabilità emodinamica ed effettuato un adeguato *source control* e in presenza di dimostrata suscettibilità *in vitro.*

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI			
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Amikacina	15 mg/kg/dose d EV in singola dose	Solo per infezioni da Escherichia coli
	Gentamicina	5 mg/kg/dose EV in singola dose	
	Nitrofurantoina	Rilascio Modificato 100 mg PO q12h Rilascio Immediato 50-100 mg PO q6h	
	Cotrimossazolo	160mg/800 mg EV/PO q12h	
Seconda scelta	Fosfomicina trometamolo	3 g PO in singola dose	Solo per infezioni da Escherichia coli
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Meropenem	2 g EV q8h	Se MIC < 2 mg/l
	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Meropenem-vaborbactam	4 g EV q8h	
	Cefiderocol	2 g EV q8h	
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; MIC: Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration).

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI			
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Cotrimossazolo	8-12 mg/kg/die (basato sul trimetoprim) EV/PO diviso q8-12h (dose massima di trimetoprim/die: 960 mg)	
	Amikacina	20 mg/kg/dose d EV per 1 ^a dose*	Durata massima: 7 giorni
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose *	
	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC < 2 mg/l
Seconda scelta	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Meropenem-vaborbactam	4 g EV q8h	
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h	
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; MIC: Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration); *le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia delle infezioni di cute e tessuti molli e delle infezioni in cui viene effettuato una buona bonifica del sito infettivo (ad esempio infezione addominale dopo un adeguato intervento chirurgico di source control, batteriemie CVC-relate post rimozione del catetere) da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI			
INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI E INFEZIONI IN CUI VIENE EFFETTUATO UNA BUONA BONIFICA DEL SITO INFETTIVO		Dosaggio	Note
Prima scelta	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC < 2 mg/l
	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Meropenem-vaborbactam	4 g EV q8h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	Nelle infezioni endoaddominali
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Amikacina	20 mg/kg/dose d EV per 1 ^a dose*	
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose *	
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- EV: per via endovenosa; MIC: Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration); *le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Qualità e forza delle raccomandazioni delle infezioni non gravi causate da CRE

Infezioni delle vie urinarie non complicate

- Nelle IVU non complicate da CRE, utilizzare come **prima scelta** gli aminoglicosidi in singola somministrazione, il cotrimossazolo o la nitrofurantoina (solo per *E. coli*) - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU non complicate da CRE, considerare l'utilizzo di fosfomicina orale come **seconda scelta** e limitatamente alle infezioni sostenute da *E. coli* - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU non complicate da CRE resistenti all'ertapenem ma suscettibili al meropenem, in caso di resistenza o mancata disponibilità delle opzioni indicate come prima e seconda scelta, si consiglia l'utilizzo di meropenem in infusione standard - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU non complicate da CRE, l'utilizzo dei nuovi beta-lattamici-inibitori-delle-beta-lattamasi (BL-BLIs) o di colistina deve essere riservato ai casi in cui non ci sono alternative terapeutiche disponibili - *buona pratica clinica*.

Infezioni delle vie urinarie complicate

- Nelle IVU complicate da CRE senza segni di sepsi, si può considerare come **prima scelta** l'utilizzo di aminoglicosidi o cotrimossazolo, purché non ci sia compromissione della funzionalità renale - *buona pratica clinica*, come alternativa a ceftazidime-avibactam e meropenem-vaborbactam - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU complicate da CRE senza segni di sepsi, si consiglia di utilizzare colistina o tigeciclina solo in mancanza di qualsiasi altra opzione terapeutica - *buona pratica clinica*.
- **Infezioni endoaddominali non gravi e altri siti di infezione**

Infezioni endoaddominali non gravi e altri siti di infezione non a partenza urinaria

- Nelle infezioni non gravi da CRE a partenza addominale, si può considerare come **prima scelta** l'utilizzo di tigeciclina in monoterapia a dosaggio standard - *buona pratica clinica*, come alternativa a ceftazidime-avibactam *raccomandazione debole*, qualità delle prove bassa e meropenem-vaborbactam - *raccomandazione debole*, qualità delle prove moderata.
- **Non è disponibile sufficiente evidenza per raccomandare in favore o contro l'utilizzo di eravaciclina - raccomandazione di ricerca.**

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapia di sepsi e shock settico (indipendentemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell'infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI			
SEPSI E SHOCK SETTICO, POLMONITI, INFEZIONI ADDOMINALI CON SOURCE CONTROL NON OTTIMALE, INFEZIONI DEL SNC		Dosaggio	Note
Prima scelta	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC per il meropenem < 2 mg/l
	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Meropenem-vaborbactam	4 g EV q8h	Non attivo su batterio produttore di OXA-48
Seconda scelta	Amikacina	20 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose*	Infezioni urinarie gravi e solo in combinazione con un altro AUC
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1 ^a dose*	
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 5,5 mln UI EV q12h	Solo in combinazione con AUC
	Fosfomicina EV	12-24 g EV q8h -q12h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	Infezioni addominali gravi e solo in combinazione con un altro AUC
	Meropenem	2 g EV q8h, infuso in 3 ore	Se MIC >2 e ≤ 8 in combinazione con un altro AUC
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h	Infezioni urinarie gravi e infezioni polmonari con documentata produzione di metallo-beta-lattamasi
	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2,5 g EV q8h + aztreonam: 2 g EV q8h, infuso in 3 ore, possibilmente in contemporanea a ceftazidime-avibactam	Se documentata produzione di metallo-beta-lattamasi

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- **EV:** per via endovenosa; **MIC:** Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration); *le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale; **AUC:** Antibiotici di uso consolidato: aminoglicosidi, colistina, tigeciclina, carbapenemi; **SNC:** sistema nervoso centrale; **SNC:** sistema nervoso centrale.

Qualità e forza delle raccomandazioni delle infezioni gravi causate da CRE

- Nelle infezioni gravi da CRE, si raccomanda l'utilizzo in **prima linea di meropenem-vaborbactam o ceftazidime-avibactam - raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa.**
- Nelle infezioni gravi da CRE, in caso di mancata disponibilità dei nuovi BL-BLIs, si consiglia l'impiego di antibiotici di uso consolidato (inclusa fosfomicina per via endovenosa) in combinazione, selezionando gli agenti in base alla suscettibilità in vitro e alla penetrazione nel sito di infezione - *raccomandazione debole, qualità delle prove moderata.*
- Nelle meningiti e ventricoliti da CRE sensibili alla colistina, si raccomanda di **associare una terapia intraventricolare/intratecale con colistina (dosaggio di 125000 UI di colistimetato sodico) alla terapia endovenosa - raccomandazione forte, qualità delle prove moderata.**
- Nelle batteriemie e nelle polmoniti da CRE, si consiglia l'utilizzo di **tigeciclina solo in assenza di tutte le alternative disponibili ed a dosaggio aumentato se l'infezione è a partenza polmonare - raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.**
- Nelle infezioni gravi da CRE resistenti all'ertapenem ma sensibili al meropenem, si può considerare l'utilizzo di **meropenem in infusione prolungata** indipendentemente dal sito di infezione e dalla gravità clinica - *buona pratica clinica.*
- L'utilizzo in routine dei nuovi BL-BLIs in combinazione non è raccomandato - *raccomandazione forte, qualità delle prove bassa.*
- L'utilizzo di un carbapenemico all'interno di una terapia di combinazione può essere considerato solo in presenza di una MIC ≤ 8 mg/l, a dosaggio aumentato ed in infusione prolungata - *raccomandazione debole, qualità delle prove di evidenza bassa.*
- Nelle infezioni da CRE causate da New Delhi Metallo-beta-lattamase (NDM) o da produttori di altre metallo-beta-lattamasi in cui sono indicati i nuovi farmaci, si consiglia di utilizzare **ceftazidime-avibactam + aztreonam o cefiderocol - raccomandazione debole, qualità delle prove moderata/bassa.**
- Nelle infezioni da CRE che non sono causate da produttori di metallo-beta-lattamasi, utilizzare **cefiderocol solo in assenza di alternative - raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.**
- Nelle infezioni da CRE in cui sono indicati i nuovi BL-BLIs e non è noto il meccanismo di resistenza, si consiglia di basare la scelta sull'epidemiologia locale o regionale e sul test di suscettibilità in vitro - *buona pratica clinica.*
- In assenza di dati locali e di test di sensibilità ancora in corso, utilizzare **ceftazidime-avibactam o meropenem-vaborbactam, considerando il ceppo come fosse un produttore di Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) - buona pratica clinica.**

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

- Nelle infezioni da CRE causate da OXA-48 produttori, si consiglia di utilizzare ceftazidime-avibactam - *buona pratica clinica*.
- Non c'è evidenza per raccomandare a favore o contro l'utilizzo di imipenem-cilastatina-relebactam - raccomandazione di ricerca.

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Terapia delle infezioni urinarie non complicate da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

PSEUDOMONAS DTR		
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio
Prima scelta	Amikacina	15 mg/kg/dose EV in singola dose
	Gentamicina	5 mg/kg/dose EV in singola dose
Seconda scelta	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h
	Ceftolozano-tazobactam	1,5 g EV q8h
	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h
	Imipenem-cilastatina-relebactam	1,25 mg EV q6h
	Cefiderocol	2 g EV q8h

- *Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)*: ceppo resistente a ceftazidime, piperacillina-tazobactam, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, levofloxacina, ciprofloxacina (definizione ESCMID, CMI 2022).
- EV: per via endovenosa.

Terapia delle infezioni urinarie complicate da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

PSEUDOMONAS DTR			
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Amikacina	20 mg/kg/dose d EV per 1 [^] dose*	Durata massima: 7 giorni
	Gentamicina	7 mg/kg/dose EV per 1 [^] dose*	
	Ceftolozano-tazobactam	1,5 g EV q8h	
Seconda scelta	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Imipenem-cilastatina-relebactam	1,25 g EV q6h	
	Cefiderocol	2 g EV q8h	

- *Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)*: ceppo resistente a ceftazidime, piperacillina-tazobactam, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, levofloxacina, ciprofloxacina (definizione ESCMID, CMI 2022).
- EV: per via endovenosa; *le dosi e gli intervalli successivi andrebbero adeguati in base ai parametri farmacocinetica e farmacodinamica con monitoraggio dei livelli plasmatici e della funzionalità renale.

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Terapia delle infezioni di cute e tessuti molli e delle infezioni in cui viene effettuato una buona bonifica del sito infettivo (ad esempio infezione addominale dopo un adeguato intervento chirurgico di source control, batteriemie CVC-relate post rimozione del catetere) da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

PSEUDOMONAS DTR		
INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI E INFEZIONI IN CUI VIENE EFFETTUATO UNA BUONA BONIFICA DEL SITO INFETTIVO		Dosaggio
Prima Scelta	Ceftolozano-tazobactam	1,5 g EV q8h
Seconda Scelta	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h
	Imipenem-cilastatina-relebactam	1,25 g EV q6h
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h

- *Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)*: ceppo resistente a ceftazidime, piperacillina-tazobactam, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, levofloxacina, ciprofloxacina (definizione ESCMID, CMI 2022).
- EV: per via endovenosa.

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Qualità e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle infezioni non gravi causate da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

Infezioni delle vie urinarie non complicate

- Nelle IVU non complicate da Pseudomonas DTR, si consiglia l'utilizzo di **aminoglicosidi** in singola dose come **prima linea**, a prescindere dalla funzionalità renale; si può considerare **colistina** come **seconda scelta** - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU non complicate da Pseudomonas DTR, si **sconsiglia** l'utilizzo di **ceftolozano-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol** come prima scelta, in presenza di **alternative disponibili** - *buona pratica clinica*.

Infezioni delle vie urinarie complicate

- Nelle IVU complicate non gravi da Pseudomonas DTR si può considerare **ceftolozano-tazobactam** come **prima scelta** - *raccomandazione debole, qualità delle prove di evidenza bassa* o **aminoglicosidi**, purché non vi sia una compromissione della funzionalità renale - *buona pratica clinica*. **Ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam e cefiderocol** possono essere considerate come **seconda scelta** - *buona pratica clinica*.

Infezione non gravi non originarie dall'apparato urinario

- Nelle infezioni non gravi da Pseudomonas DTR che originano al di fuori del tratto urinario, si consiglia di utilizzare **ceftolozano-tazobactam** come **prima scelta** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Terapia di sepsi e shock settico (indipendentemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell'infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da *Pseudomonas* Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

PSEUDOMONAS DTR			
SEPSI E SHOCK SETTICO POLMONITI, INFEZIONI ADDOMINALI CON BONIFICA DEL SITO INFETTIVO NON OTTIMALE, INFEZIONI DEL SNC		Dosaggio	Note
Prima scelta	Ceftolozano-tazobactam	3 g EV q8h	
Seconda scelta	Ceftazidime-avibactam	2,5 g EV q8h	
	Imipenem-cilastatina-relebactam	1,25 g EV q6h	
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h	Infezioni urinarie gravi e infezioni polmonari con documentata produzione di metallo-beta- lattamasi
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h Terapia intratecale: 125000 UI di colistimetato sodico	Solo in combinazione; nelle meningiti e ventricoliti associare terapia intratecale a quella endovenosa

- *Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)*: ceppo resistente a ceftazidime, piperacillina-tazobactam, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, levofloxacina, ciprofloxacina (definizione ESCMID, CMI 2022).
- EV: per via endovenosa; UI: Unità Internazionali.

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Qualità delle evidenze raccomandazioni delle infezioni gravi causate da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

- Nelle infezioni gravi da Pseudomonas DTR, a prescindere dalla fonte di infezione, si consiglia l'utilizzo di **ceftolozano-tazobactam** come **prima scelta** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.*
- **Ceftazidime-avibactam e imipenem-relebactam possono essere utilizzati come alternative** solo in caso di indisponibilità o resistenza a ceftolozano-tazobactam - *buona pratica clinica.*
- Nelle infezioni da Pseudomonas DTR, a prescindere dalla severità clinica, **non è raccomandato l'utilizzo di una terapia di combinazione di routine** (con l'eccezione di colistina) - *raccomandazione forte, qualità delle prove bassa.*
- Nelle infezioni gravi da Pseudomonas DTR con profili di resistenza complessa (inteso come mancanza di piena sensibilità *in vitro* ad un nuovo farmaco di prima linea o indisponibilità del farmaco stesso), si può considerare un trattamento di combinazione - *buona pratica clinica.*
- Nelle infezioni da Pseudomonas DTR, a prescindere dalla gravità clinica e dalla fonte di infezione, l'utilizzo di **cefiderocol** si può considerare **solo in assenza di alternative terapeutiche** e, possibilmente, una volta che se ne sia dimostrata la sensibilità *in vitro* - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.*

Raccomandazioni di terapia topica

- Nelle **polmoniti** da Pseudomonas DTR, l'utilizzo di **antibiotici nebulizzati non è consigliato** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa.*
- Nelle **meningiti e ventricoliti** da Pseudomonas DTR sensibili alla colistina, si raccomanda di associare una terapia **intraventricolare/intratecale con colistina** (al dosaggio di 125000 UI di colistimetato sodico) alla terapia endovenosa - *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata.*

**ACINETOBACTER
BAUMANII
RESISTENTE
AI CARBAPENEMI**

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AI CARBAPENEMI

Terapia delle infezioni urinarie non complicate da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB)

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AI CARBAPENEMI		
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio
Prima scelta	Ampicillina-sulbactam	3 g EV q4h
Seconda scelta	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h
	Amikacina Gentamicina	15 mg/kg/dose d EV in singola dose 5 mg/kg/dose EV in singola dose
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h

● EV: per via endovenosa.

Terapia delle infezioni urinarie complicate da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB)

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AI CARBAPENEMI		
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio
Prima scelta	Ampicillina-sulbactam	3 g EV q4h
Seconda scelta	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 4,5 mln UI EV q12h
Alternative <i>se prima e seconda scelta non possibili</i>	Cefiderocol	2 g EV q8h

● EV: per via endovenosa.

ACINETOBACTER BAUMANII RESISTENTE AI CARBAPENEMI

Qualità e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle infezioni non gravi causate da CRAB

- Nelle infezioni non gravi da CRAB, si può considerare l'utilizzo di un **singolo antibiotico**, selezionato in base alla sensibilità in vitro ed alla penetrazione nel sito di infezione - *buona pratica clinica*.
- Nelle infezioni non gravi da CRAB, si consiglia di utilizzare **ampicillina-sulbactam** (cfr. *breakpoint* CLSI MIC R \geq 32/16 mg/litro) a dosaggio aumentato (ad es. 3 g ogni 4 ore) come **prima scelta** indipendentemente dal sito di infezione - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- Nelle infezioni non gravi da CRAB a partenza **addominale**, si consiglia l'utilizzo di **tetracicline** (tigeciclina, minociclina) in monoterapia in caso di resistenza documentata ad ampicillina-sulbactam o dati di sensibilità non disponibili - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.

ACINETOBACTER BAUMANII RESISTENTE AI CARBAPENEMI

Terapia di sepsi e shock settico (indipendentemente dalla fonte di infezione), polmoniti, infezioni addominali nelle quali non si raggiunge una buona bonifica del sito dell'infezione, infezioni del sistema nervoso centrale gravi da Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB)

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AI CARBAPENEMI			
SEPSI E SHOCK SETTICO, POLMONITI, INFEZIONI ADDOMINALI CON BONIFICA DEL SITO INFETTIVO NON OTTIMALE, INFEZIONI DEL SNC		Dosaggio	Note
Prima scelta	Ampicillina-sulbactam	9 g EV q8h infuso in 4 ore / 27 g EV q24h in infusione continua	Solo in combinazione con un altro AUC
	Colistina	Dose da carico 9 mln UI EV seguita da 5,5 mln UI EV q12h	
	Tigeciclina	Dose da carico 100 mg EV, seguita da 50 mg EV q12h	
Seconda scelta	Cefiderocol	2 g EV q8h	

- EV: per via endovenosa; AUC: Antibiotici di uso consolidato: aminoglicosidi, colistina, tigeciclina, carbapenemi; SNC: sistema nervoso centrale.

ACINETOBACTER BAUMANII RESISTENTE AI CARBAPENEMI

Qualità e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle infezioni gravi causate da CRAB

- Nelle infezioni gravi da CRAB, si consiglia l'utilizzo di una terapia di **combinazione con almeno due antibiotici attivi *in vitro***, privilegiando una combinazione contenente **ampicillina-sulbactam** a dosaggio massimale (ad es. 9 g ogni 8 ore o 27 g in infusione continua) e selezionando il secondo antibiotico in base alla sensibilità *in vitro* ed al sito di infezione (aminoglicosidi, colistina per le vie urinarie, tigeciclina per le infezioni addominali) - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- Nelle infezioni gravi da CRAB, si consiglia di preferire la **minociclina alla tigeciclina** - *buona pratica clinica*.
- Nelle infezioni gravi da CRAB, in cui è indicato l'utilizzo di **colistina**, si consiglia di utilizzare una **dose da carico di 9 milioni UI seguiti da 4,5 milioni UI ogni 12 ore** - *buona pratica clinica*. Si raccomanda un attento **monitoraggio della funzionalità renale** ed un eventuale adeguamento del dosaggio di colistina, in particolare in caso di funzionalità renale compromessa, età avanzata o concomitante somministrazione di farmaci nefrotossici - *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata*.

Raccomandazioni di terapia topica

- Nelle **polmoniti** da CRAB sensibile alla colistina, si consiglia di utilizzare la **terapia nebulizzata** con colistina solo **in combinazione ad una terapia endovenosa** e ad un dosaggio di 2 MUI ogni 8 ore, utilizzando appositi nebulizzatori a membrane vibranti - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- Nelle meningiti e ventricoliti da CRAB sensibili alla colistina, si raccomanda di **associare una terapia intraventricolare/intratecale** con colistina (al dosaggio di 125000 UI di colistimetato sodico) **alla terapia endovenosa** - *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata*.

Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici

- Non ci sono dati per raccomandare l'utilizzo di cefiderocol in combinazione o in monoterapia - *raccomandazione di ricerca*.
- Il panel esprime una forte raccomandazione per l'esecuzione di ulteriori studi clinici in cui il cefiderocol, idealmente in monoterapia, sia confrontato con altri antibiotici per il trattamento delle infezioni da *Acinetobacter* MDR e XDR - *raccomandazione di ricerca*.
- Nelle infezioni da CRAB, indipendentemente dalla gravità clinica e dal sito di infezione, l'utilizzo di **cefiderocol si può considerare solo in assenza di alternative terapeutiche** e, possibilmente, una volta che se ne sia stata dimostrata la sensibilità *in vitro* - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.
- **Non ci sono dati disponibili per raccomandare a favore o contro l'utilizzo di fosfomicina** nella terapia delle infezioni da CRAB. Qualora il farmaco sia preso in considerazione nel trattamento di fenotipi XDR o PDR, si consiglia comunque la terapia di combinazione - *buona pratica clinica*.
- Nelle infezioni da CRAB **non si raccomanda l'utilizzo di una terapia di combinazione contenente rifamicine o carbapenemi** (in caso di MIC del meropenem >8) - *raccomandazione forte, qualità delle prove moderata*.

APPENDICE

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI**

APPENDICE

ABBREVIAZIONI

3GCRE	Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AUC	Antibiotici di uso consolidato
BL/BLIs	Beta-lattamici/Inibitori delle Beta-lattamasi
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRAB	Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi
CRE	Enterobacterales resistenti ai carbapenemi
CTS	Commissione Tecnica Scientifica
CVC	Catetere Venoso Centrale
DTR	Difficult-to-Treat
ECDC	European Center for Disease Control
ESBL	Extended Spectrum Beta Lactamase
EV	Somministrazione per via endovena
GN	Gram Negativi
IVU	Infezioni delle vie urinarie
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MDR	Multi Drug Resistant
NDM	New Dehli metallo-beta-lactamase
OS	Somministrazione per via orale
XDR-PDR	Extended Drug Resistant – Pan Drug Resistant
WHO	World Health Organization

Gruppo di lavoro AIFA-OPERA

Expert panel: Evelina Tacconelli¹ (coordinatore), Massimo Antonelli², Andrea Gori³, Paolo Antonio Grossi⁴, Carlo Manfredi⁵, Stefania Stefani⁶, Mario Tumbarello⁷, Pierluigi Viale⁸
Membri AIFA: Nicola Magrini, Maria Paola Trotta, Stefania Spinicelli, Pietro Erba

Segreteria Scientifica: Elena Carrara¹ (coordinatore), Lorenza Lambertenghi¹, Nina Auerbach¹, Chiara Cassol⁷, Ilaria Rancan⁷, Davide Mangioni³, Andrea Lombardi³, Riccardo Ungaro³, Stefania Postorino², Filippo Bongiovanni², Joel Vargas², Renato Pascale⁸, Matteo Rinaldi⁸, Giacomo Fornaro⁸

¹Università di Verona; ²Università Cattolica Sacro Cuore, IRCCS Policlinico Gemelli; ³Policlinico Milano; ⁴Università dell'Insubria; ⁵Commissione FNOMCeO-AIFA; ⁶Università di Catania; ⁷Università di Siena; ⁸Università di Bologna

APPENDICE

Bibliografia (selezionata per la discussione delle raccomandazioni)

LINEE GUIDA

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 1.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 2.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>.

Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.

Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/ Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. J Antimicrob Chemother. 2018 Mar 1;73(suppl_3):iii2-iii78. doi: 10.1093/jac/dky027. PMID: 29514274.

Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13594. doi: 10.1111/ctr.13594. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31102483.

Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, Luyt CE, Riera J, Palmer LB, Pereira JM, Felton T, Dhanani J, Bassetti M, Welte T, Roberts JA. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin Microbiol Infect. 2017 Sep;23(9):629-639. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28412382.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts

JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):2161. PMID: 27418577; PMCID: PMC4981759.

Tsuiji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases

APPENDICE

Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209. PMID: 30710469; PMCID: PMC7437259.

Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861. PMID: 28203777; PMCID: PMC5848239.

Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carba- penem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dec;23:197-202. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.024. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091620.

REVISIONI SISTEMATICHE

Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jan;55(1):105833. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.014. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31730892.

Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, Pace MC, Simeon V, Ingoglia G, Cortegiani A. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jul 7;9(7):388. doi: 10.3390/antibiotics9070388. PMID: 32645986; PMCID: PMC7400227.

Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Liu S, Nuamah E, Sun T, Miao L, Wang J, Xu Z, Wu Y, Zhang X. Evaluation of the Therapeutic Outcomes of Antibiotic Regimen Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 4;12:597907. doi: 10.3389/fphar.2021.597907. PMID: 34803661; PMCID: PMC8599800.

Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, Franceschi F, Ellis S, Chiamenti M, Bragantini D, Righi E, Tacconelli E. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 9;21(1):545. doi: 10.1186/s12879-021-06253-x. PMID: 34107899; PMCID: PMC8188907.

Giaccari LG, Pace MC, Passavanti MB, Gargano F, Aurilio C, Sansone P. Ceftolozane/Tazobactam for Resistant Drugs *Pseudomonas aeruginosa* Respiratory Infections: A Systematic Literature Review of the Real-World Evidence. *Life (Basel)*. 2021 May 24;11(6):474. doi: 10.3390/life11060474. PMID: 34073847; PMCID: PMC8225018.

Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):1989-2034. doi: 10.1007/s40121-021-00507-6. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34379310; PMCID: PMC8355581.

STUDI CLINICI (NON INCLUSI NELLE LINEE GUIDA O NELLE REVISIONI SISTEMATICHE)

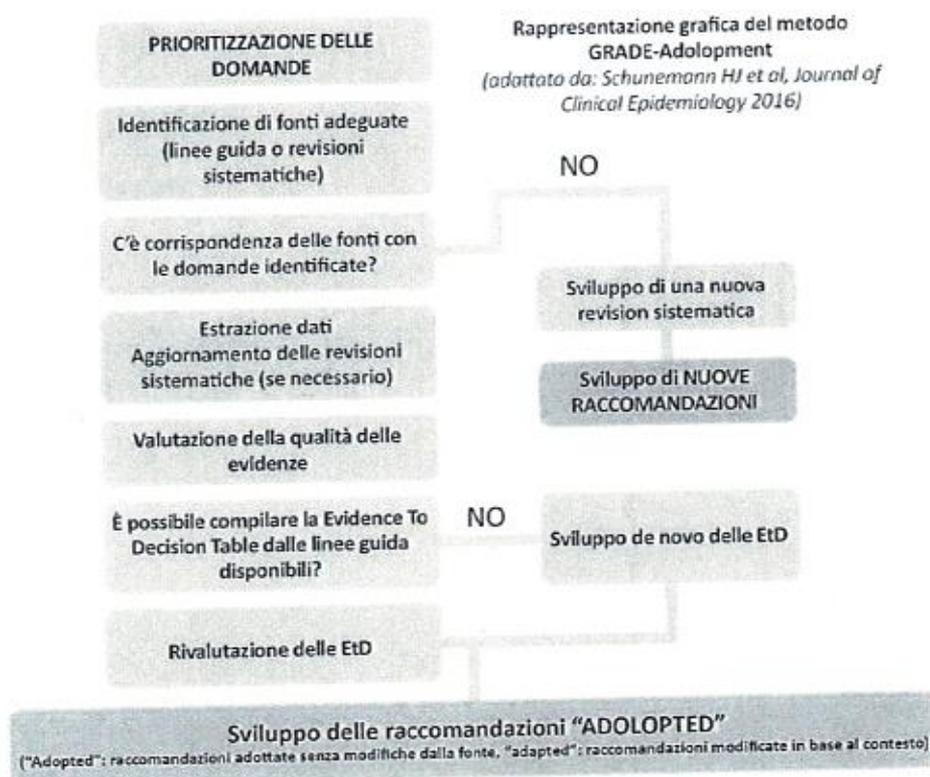
Pascale R, Pasquini Z, Bartoletti M, Caiazzo L, Fornaro G, Bussini L, Volpato F, Marchionni E, Rinaldi M, Trapani F, Temperoni C, Gaibani P, Ambretti S, Barchiesi F, Viale P, Giannella M. Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: a multicentre cohort study. *JAC Antimi- crob Resist*. 2021 Nov 17;3(4):dlab174. doi: 10.1093/jacamr/dlab174. PMID: 34806011; PMCID: PMC8599913.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

(la metodologia è applicata
anche per il documento destinato
alla medicina territoriale)

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI
Terapia mirata delle infezioni
causate da batteri Gram negativi
resistenti a multipli antibiotici
PAZIENTI OSPEDALIZZATI**

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS



DEFINIZIONE DELLE PICO

PAZIENTI	INTERVENTO	CONFRONTO	OUTCOMES	SOTTOGRUPPI
Pazienti con un'infezione microbiologicamente documentata causata da: <ul style="list-style-type: none"> - Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione; - Enterobacterales resistenti ai carbapenemici; - Pseudomonas aeruginosa Difficile Da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR); - Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemici. 	Terapia antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> - Orale ed endovenosa; - Monoterapia; - Terapia di combinazione. 	Pazienti che ricevono almeno due diversi antibiotici o schemi terapeutici.	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalità cruda e/o attribuibile a 30 giorni (o come definita dagli studi disponibili); - Guarigione clinica; - Guarigione microbiologica; - Durata della degenza (ospedaliera e/o in terapia intensiva); - Selezione di batteri resistenti alla terapia nelle colture post-trattamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sede dell'infezione; - Severità clinica dell'infezione; - Comorbidità.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Secondo metodologia GRADE-ADOLOPMENT è stata effettuata la ricerca sistematica e l'estrazione dati dalle seguenti fonti:

- Raccomandazioni emanate dalle principali società scientifiche o istituzioni nazionali ed internazionali da gennaio 2017 a dicembre 2021 (PubMed e siti delle Società scientifiche nazionali ed internazionali rilevanti - lista delle fonti consultate in Tabella 1).
- Revisioni sistematiche pubblicate da gennaio 2017 a dicembre 2021.
- Ricerca sistematica di clinical trials (studi randomizzati controllati o studi registrativi) pubblicati da gennaio 2020 a dicembre 2021 (PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, documenti di approvazione di nuovi antibiotici AIFA e FDA).

Non sono stati inclusi nel processo le linee guida/le revisioni sistematiche/gli studi con oggetto la terapia empirica, la gestione dei colonizzati da GN-MDR, le pubblicazioni in lingua diversa dall'inglese o dall'italiano e i documenti pubblicati prima del 2017.

DATA SEARCH

Tabella 1

LINEE GUIDA ESISTENTI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI (2017-2021)
BSAC, IDSA, American Society of Transplantation, ESCMID (anche in press)
REVISIONI SISTEMATICHE (Pubmed filtro per SR, 2017-2021)
((((((enterobacteriaceae) OR (escherichia coli OR e coli)) OR klebsiella) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR third generation cephalosporin resistant OR esbl OR extended spectrum beta lactamase OR amp c)) AND (treatment OR therapy OR antibiotic OR antibacterial))) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
((("carbapenems"[MeSH Terms] OR "carbapenems"[All Fields] OR "carbapenem"[All Fields]) AND resistance [All Fields]) AND ("acinetobacter baumannii"[MeSH Terms] OR ("acinetobacter"[All Fields] AND "baumannii"[All Fields]) OR "acinetobacter baumannii"[All Fields])) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
(pseudomonas) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR pan resistan*) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
CLINICAL TRIALS (Pubmed filtro per CT, 2021)
((((((enterobacteriaceae) OR (escherichia coli OR e coli)) OR klebsiella) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR third generation cephalosporin resistant OR esbl OR extended spectrum beta lactamase OR amp c)) AND (treatment OR therapy OR antibiotic OR antibacterial))) Filtri: Clinical Trial, in the last 1 year
((("carbapenems"[MeSH Terms] OR "carbapenems"[All Fields] OR "carbapenem"[All Fields]) AND resistance [All Fields]) AND ("acinetobacter baumannii"[MeSH Terms] OR ("acinetobacter"[All Fields] AND "baumannii"[All Fields]) OR "acinetobacter baumannii"[All Fields])) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
(pseudomonas) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR pan resistan*) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

SCREENING, ESTRAZIONE DATI E QUALITY ASSESSMENT

Il processo di screening delle pubblicazioni ed estrazione dei dati è stato effettuato da due revisori in modo indipendente. Un terzo revisore è stato consultato in caso di eventuali discrepanze. Le informazioni rilevanti per ciascuna tipologia di pubblicazione sono state estratte in un database dedicato.

La qualità delle linee guida incluse è stata valutata da due revisori in modo indipendente tramite l'AGREE II score (<https://www.agreetrust.org>). La qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata tramite l'AMSTAR score (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

SINTESI DEI DATI, EVIDENCE ADOPTION OR ADAPTATION

I risultati dell'estrazione dei dati sono stati sintetizzati per ciascuna PICO in modo narrativo e valutati dal panel di esperti tramite una survey on-line, seguita da una riunione dedicata per la discussione (on-line) per ciascuna PICO. Se le raccomandazioni esistenti sono state giudicate dal panel sufficientemente affidabili ed aggiornate, il panel di esperti si è espresso sulla possibilità di adottare le raccomandazioni senza modificarle. Questo processo ha tenuto conto anche della trasferibilità e generalizzabilità delle raccomandazioni al contesto italiano.

In caso di mancanza di raccomandazioni di buona qualità, non sufficientemente aggiornate, o con ridotta applicabilità al contesto nazionale, il panel ha valutato la sintesi dell'evidenza e ha adattato o rifiutato l'adozione della raccomandazione all'interno del documento finale. Le raccomandazioni nella sua formulazione finale sono state approvate da tutto il panel.

RISULTATI E QUALITY ASSESSMENT

Le raccomandazioni finali per ciascuna PICO sono state formulate tramite il framework GRADE durante una serie di 3 riunioni on-line (febbraio 2022). Le raccomandazioni finali sono state approvate in forma scritta da ciascuno dei membri del gruppo.

Ricerca sistematica. La revisione sistematica ha identificato per la valutazione dell'intero testo, 5 documenti di linea guida, 9 revisioni sistematiche, 7 studi clinici e 59 raccomandazioni per le 3GCRE; 3 documenti di linea guida, 7 revisioni sistematiche, 1 studio clinico e 42 raccomandazioni per le CRE; 4 linee guida, 4 revisioni sistematiche e 14 raccomandazioni per DTR-Pseudomonas e 7 linee guida, 6 revisioni sistematiche, 6 studi clinici e 34 raccomandazioni per CRAB (vedi flow chart per il dettaglio). Dopo la revisione sono stati inclusi in totale 11 linee guida internazionali, 6 revisioni sistematiche ed uno studio clinico.

Qualità delle evidenze. La qualità delle pubblicazioni incluse è stata valutata tramite la scala AMSTAR per le revisioni sistematiche, il metodo AGREE-II per le raccomandazioni e il RoB per i trials randomizzati.

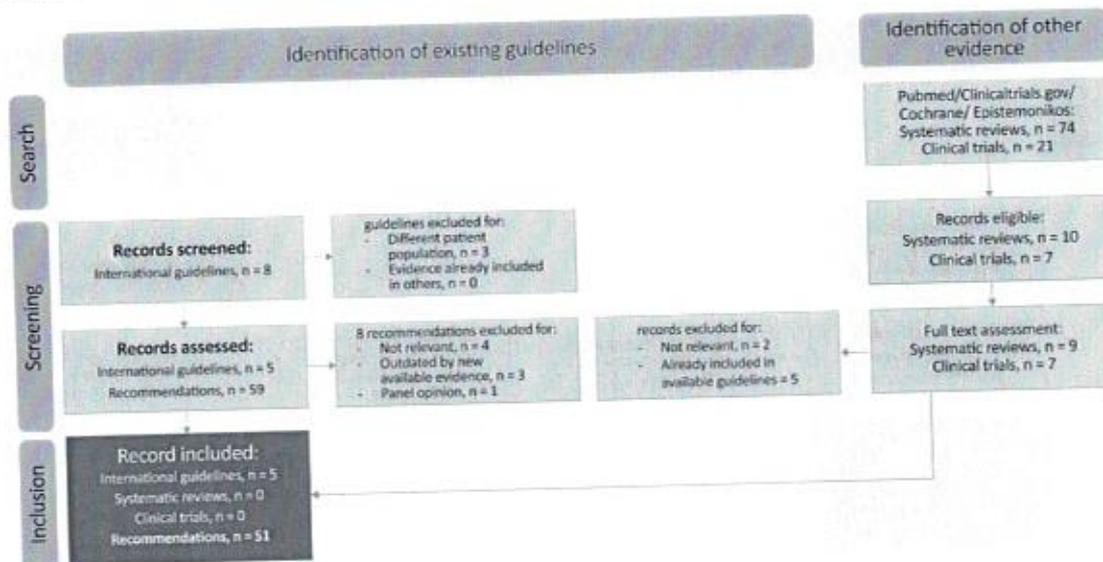
Il punteggio medio dell'AGREE score è stato pari a 71,6% (deviazione standard, SD 14%) per 3GCRE (2 dei 5 documenti di linea guida inclusi basati su una ricerca sistematica); 75% (SD 7%) per CRE (2 documenti inclusi basati su una revisione sistematica della letteratura; 6 raccomandazioni includevano un *grading* dell'evidenza); 62% (SD 11%) per DTR-Pseudomonas (2 documenti di linea guida inclusi basati su una ricerca sistematica); 79% (SD 15%) per CRAB (6 documenti basati su un processo di revisione sistematica con un livello di evidenza a sostegno delle raccomandazioni incluse tendenzialmente basso o molto basso).

La bibliografia selezionata per la discussione delle raccomandazioni è riportata a pag. 35.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

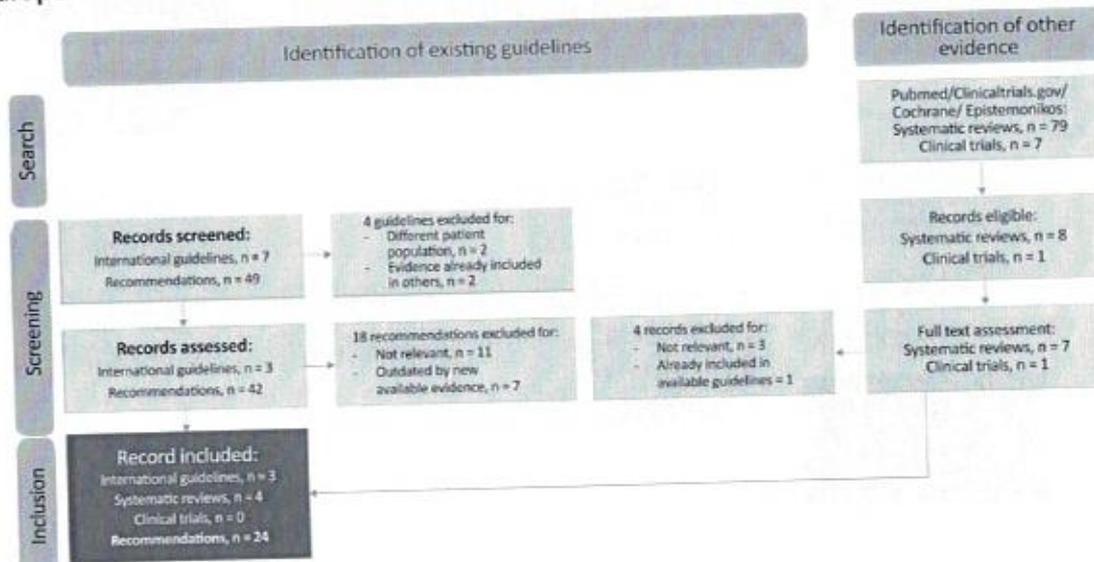
Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

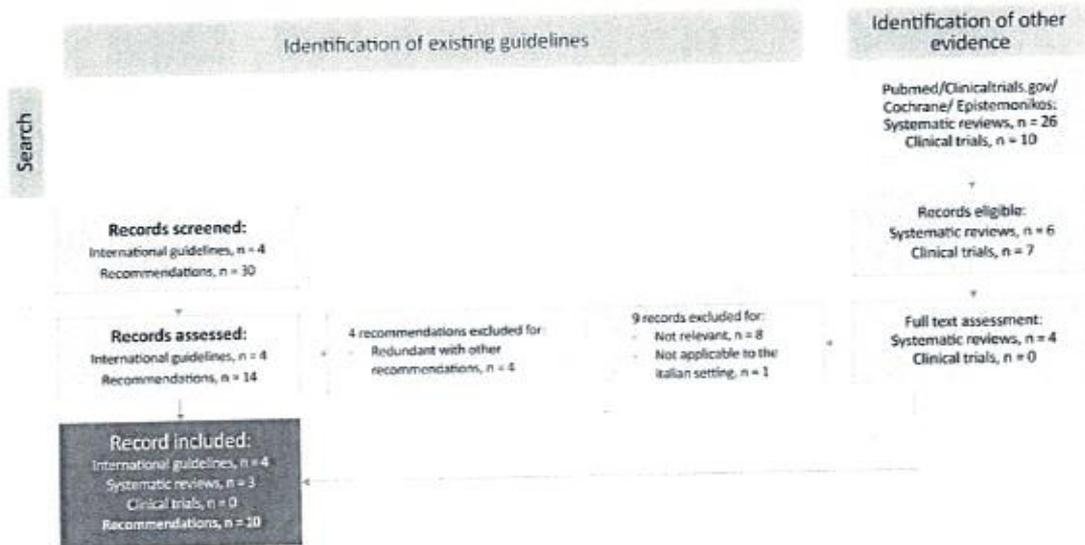
Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

Pseudomonas aeruginosa Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRA)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)

